



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Telaprevir en el paciente mono infectado con fracaso del tratamiento anterior

Ricard Solà^a y Xavier Forns^{b,*}

^aSección de Hepatología, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Ciberehd, IDIBAPS, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Cirrosis
Resistencias
Tratamiento triple

La introducción de telaprevir en el armamentario terapéutico de la hepatitis C ha significado un avance muy importante, también para pacientes no respondedores a un tratamiento previo con interferón y ribavirina. En este grupo de pacientes cabe destacar que la respuesta viral sostenida supera el 80% en los pacientes que presentaron una recaída y reciben triple terapia. En los pacientes respondedores parciales, más de la mitad va a conseguir curar la infección con la combinación de interferón pegilado, ribavirina y telaprevir. Desgraciadamente, los resultados no son tan buenos en pacientes respondedores nulos (*null responders*), especialmente si tenemos en cuenta que muchos de ellos son ya pacientes de cierta edad y con una fibrosis avanzada. Es en este grupo donde debe realizarse una selección minuciosa de los mejores candidatos a beneficiarse del tratamiento triple.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Telaprevir in HCV-monoinfected patients with failure to prior treatment

ABSTRACT

Keywords:

Cirrhosis
Resistance
Triple therapy

The introduction of telaprevir in the therapeutic armamentarium for hepatitis C virus infection is a major advance, even in patients unresponsive to prior treatment with interferon and ribavirin. In this group of patients, sustained viral response is achieved in more than 80% of those with recurrence and who received triple therapy. In partial responders, more than half achieve cure with the triple combination of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir. Unfortunately, the results are less good in null responders, especially given that many are of a certain age and have advanced fibrosis. Patients in this group should be carefully selected to identify those most likely to derive a benefit from triple therapy.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis crónica por virus C (HCC) supone un problema de salud pública de primer orden, estimándose que afecta a 100-300 millones de personas en todo el mundo y al 2% de la población española, por lo que su manejo diagnóstico y terapéutico es de gran relevancia en términos de salud¹⁻⁴.

El objetivo del tratamiento es la erradicación viral o respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN del virus de la hepatitis C (VHC) detectable en suero 6 meses (24 semanas) después de finalizado este. La probabilidad de alcanzar la RVS depende de múltiples factores, que se pueden clasificar en 3 grupos: a) factores dependientes del propio virus, entre los que destacan el

genotipo, la carga viral, el grado de diversidad viral presente en el mismo huésped y su evolución durante el tratamiento, y la presencia de una infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana y/o el virus de la hepatitis B; b) factores dependientes del huésped, como la edad de adquisición de la infección, el consumo de alcohol u otras sustancias tóxicas, el sobrepeso, la resistencia a la insulina, la raza, el grado de fibrosis hepática o la existencia de determinados polimorfismos genéticos (IL28B), y c) factores inherentes al tratamiento, entre los que destacan la adherencia a este, el número, gravedad y manejo de los potenciales efectos secundarios, y la propia duración del tratamiento antiviral.

Alrededor del 60% de pacientes con HCC con genotipo 1 no consiguen una RVS después de un tratamiento con interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV) (biterapia)⁵. Sin embargo, los cambios que se producen en la cinética viral durante el tratamiento no son iguales en todos los pacientes. Dichos cambios, indicativos en cada caso del grado de sensibilidad al IFN y a la RBV, permiten clasificar a

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: XFORNS@clinic.ub.es (X. Forns).

los pacientes con fallo a un tratamiento en diferentes grupos que, a su vez, se correlacionan con la posibilidad de éxito de un retratamiento. En primer lugar, en un grupo de pacientes, el tratamiento consigue la negativización más o menos tardía de la carga viral circulante, aunque reaparece en un período inferior a los 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los pacientes de este grupo se clasifican como recidivantes o "recaedores" (RECID), representan un 17-19% de los tratados con biterapia⁶ y, en general, son los que mantienen una mayor posibilidad de curación (RVS), tanto en el retratamiento con biterapia como en caso de nuevos tratamientos. Un segundo grupo de pacientes no consigue negativizar la carga viral durante el tratamiento, aunque sus valores disminuyen más de 2 log₁₀ en relación con la carga basal en las primeras 12 semanas. Estos pacientes, clasificados como no respondedores parciales (NRP), representan aproximadamente el 10% de los tratados con biterapia y mantienen una discreta sensibilidad al IFN. La ausencia completa de respuesta aparece en los conocidos como respondedores nulos (NRn) e incluye a los pacientes en los que la carga viral no disminuye ni 2 log₁₀ durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Dicho grupo representa la mayoría de los pacientes NR y aproximadamente el 20% de los tratados con biterapia. Finalmente hay un reducido número de pacientes que negativiza la carga viral durante el tratamiento y presenta una recaída antes de finalizarlo. El significado de este hecho, conocido con el nombre de "breakthrough" o recidiva intratratamiento, es incierto y en muchos casos está relacionado con el incumplimiento terapéutico.

Los resultados del retratamiento con biterapia de los pacientes en los grupos descritos han sido muy pobres, 33-42% en RECID y 10-16% en NRp y NRn, incluso utilizando, en algunos casos, pautas de tratamiento diferentes o más prolongadas^{7,8}. Sin embargo, antes de clasificar un paciente que no alcanzó la RVS en un tratamiento previo con biterapia, parece razonable asegurar que realizó correctamente el tratamiento anterior en términos de adherencia o cumplimiento, o que recibió el porcentaje adecuado (> 80%) de las dosis prescritas de ambos fármacos. Los resultados de un reciente estudio multicéntrico español, publicado en forma de resumen, que ha incluido 948 pacientes con hepatitis C y fallo a un tratamiento previo confirman que el 22 y el 27%, respectivamente, de los pacientes RECID y NR recibieron dosis incompletas o no fueron cumplidores en el tratamiento inicial⁹.

A continuación se revisan separadamente los resultados disponibles hasta el momento del tratamiento de estos grupos de

pacientes con tratamiento triple, añadiendo telaprevir a la biterapia con Peg-IFN y RBV.

Pacientes con recidiva a un tratamiento previo

Como hemos señalado con anterioridad, los pacientes RECID presentan una sensibilidad correcta al tratamiento con IFN, aunque no consiguen mantener la respuesta tras finalizar el tratamiento. El estudio REALIZE incluyó un total de 663 pacientes sin respuesta a un tratamiento previo con biterapia, con el fin de analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento triple con telaprevir¹⁰. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos (fig. 1). En el primero de ellos, los pacientes (n = 266) recibieron telaprevir durante 12 semanas, y Peg-IFN y RBV durante 48 semanas. Un segundo grupo (n = 264) recibió tratamiento durante 4 semanas (*lead-in*) con Peg-IFN y RBV seguidas de 12 semanas de telaprevir y 44 semanas de biterapia. Finalmente, el tercer grupo (n = 132) recibió biterapia convencional durante 48 semanas. De todos ellos, un total de 354 pacientes eran RECID (145, 141 y 68, respectivamente en cada grupo). Las tasas de RVS obtenidas con telaprevir en este grupo de pacientes fueron excelentes y superaron el 85% (el 83 y el 88% en los grupos sin y con *lead-in*) mientras que solo consiguieron RVS el 24% del grupo control (fig. 2). Las elevadas tasas de respuesta en dichos pacientes se debieron tanto a una supresión casi inmediata de la carga viral al inicio del tratamiento con telaprevir como a la práctica ausencia de recidivas. De hecho, el 70% de los pacientes que recibieron triple terapia desde el inicio presentó respuesta viral rápida (RVR), definida por la negativización de la carga viral en la semana 4, lo cual solo apareció en el 3% de los pacientes de los otros grupos que recibieron biterapia en estas primeras 4 semanas. En la semana 8, la tasa de respuesta aumentó del 3 al 89% en los pacientes del grupo *lead-in*. Por el contrario, únicamente recidivó a las 72 semanas (fin del seguimiento) el 7% de los pacientes tratados con telaprevir mientras que la recidiva fue del 65% en el grupo control.

Creemos importante señalar que los excelentes resultados obtenidos con el tratamiento con telaprevir de los pacientes RECID se mantuvieron en subpoblaciones difíciles de curar, como en los pacientes con genotipo 1a (RVS, 84%) o con fibrosis avanzada o cirrosis (RVS, 84-85%).

En pacientes *naïve*, los resultados de los estudios ADVANCE e ILLUMINATE han confirmado que los pacientes tratados con triple terapia con telaprevir que consiguen RVR pueden realizar el

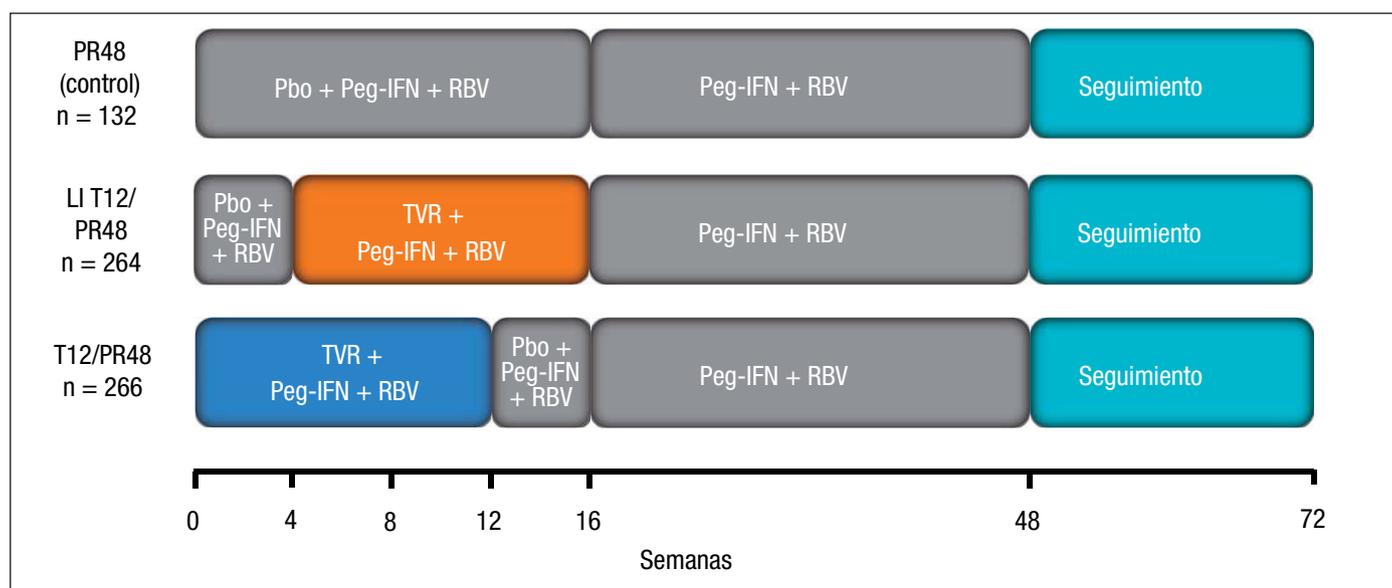


Figura 1. Diseño del estudio de retratamiento con telaprevir de pacientes con hepatitis C (REALIZE)¹⁰. Pbo: placebo; Peg-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina.

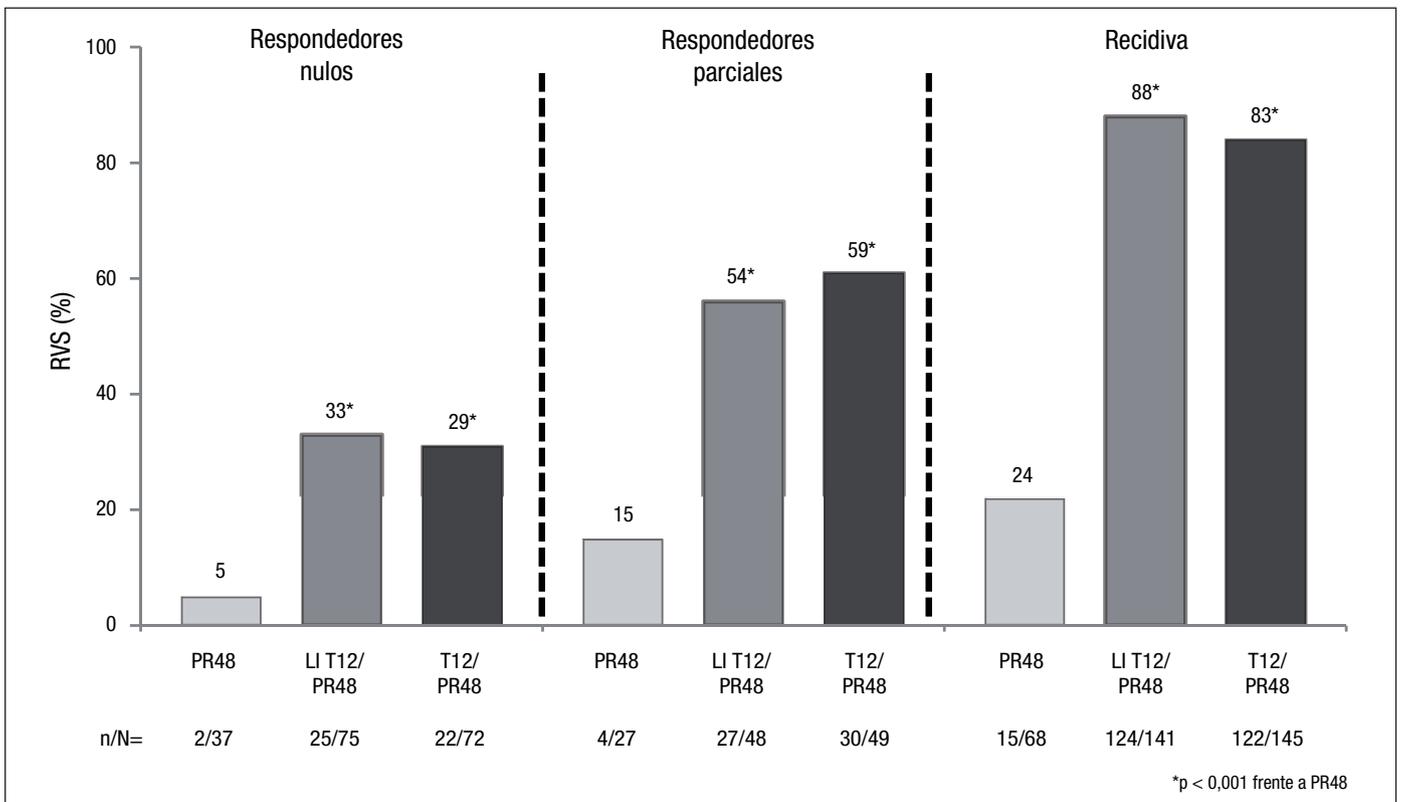


Figura 2. Eficacia (respuesta viral sostenida [RVS]) del retratamiento con telaprevir de pacientes con hepatitis C (REALIZE)¹⁰.

tratamiento con una duración de solo 24 semanas, sin que ello disminuya su posibilidad de alcanzar la RVS^{11,12}. Aunque en el estudio REALIZE no se investigó la posibilidad de un tratamiento con duración ajustada a la respuesta, los resultados obtenidos confirman que en los pacientes RECID puede acortarse el tiempo de tratamiento si consiguen la RVR extendida definida por conseguir un ARN VHC indetectable en las semanas 4 y 12. Esta afirmación se fundamenta en el hecho de que la posibilidad de RVS en los pacientes de dicho grupo que alcanzaron la RVR extendida fue del 90%, similar a la obtenida en pacientes *naïve*. Por ello, la ficha técnica de telaprevir ha incluido esta posibilidad en el tratamiento de los pacientes RECID sin cirrosis. Ello se debería a que el número de pacientes cirróticos incluidos en el estudio REALIZE (n = 119) no permite extrapolar con fiabilidad dicha estrategia.

Pacientes no respondedores parciales

Los pacientes NRp presentan una cierta sensibilidad al IFN, aunque en ellos no se consigue la supresión completa de la carga viral con la biterapia. Los resultados del estudio REALIZE en esta población (n = 124) fueron los mejores obtenidos hasta la fecha, consiguiendo tasas de RVS del 56,7% en los pacientes tratados con telaprevir frente a solo el 15% en el grupo control (fig. 2). No se observaron diferencias en la tasa de RVS entre el brazo que utilizó *lead-in* (54%) y el que se trató desde el inicio con triple terapia (59%).

El efecto del telaprevir se pone de manifiesto en este grupo de pacientes al observar que el 65% de los tratados inicialmente con telaprevir sin *lead-in* alcanzó RVR, lo cual no se consiguió en ningún paciente del grupo control. En la semana 8, los pacientes que iniciaron telaprevir en la semana 4 (tras el *lead-in*) consiguieron también RV en el 65% de los casos mientras dicha respuesta aumentó al 82% en los que ya llevaban 8 semanas de tratamiento triple. Las tasas de recidiva al finalizar el tratamiento fueron del 21-25% según realizaron o no *lead-in*. Únicamente 18 de los 97 pacientes NRp resultaron NR al tratamiento triple (18,6%).

Las tasas de RVS en pacientes NRp con genotipos 1a y 1b resultaron idénticas (el 68% en ambos grupos). Sin embargo, este hecho no ocurrió en relación con el grado de severidad de la hepatopatía. Mientras las tasas de RVS en los 42 pacientes con NRp y fibrosis leve-moderada (F0-F2) fueron del 72%, solo alcanzaron el 42% en los 50 pacientes NRp con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4).

Pacientes no respondedores nulos

El tratamiento de los pacientes que ya recibieron IFN y RBV y no presentaron respuesta alguna a este es, posiblemente, el más complejo en cuanto a la toma de decisiones. Por definición se trata de pacientes que recibieron IFN (pegilado o no) y RBV, y en los que a las 12 semanas del inicio de dicho tratamiento no se produjo un descenso significativo ($> 2 \log_{10}$) en la carga viral basal.

La dificultad para decidir si se trata de pacientes tributarios o no de intentar un nuevo tratamiento añadiendo un inhibidor de la proteasa no solo radica en las relativamente bajas probabilidades de curación, sino también en las características intrínsecas de estos pacientes. Como aspectos potencialmente negativos destacan: a) en general se trata de pacientes de cierta edad, que han recibido 1 o más tratamientos previos y que, por tanto, recelan de un tratamiento que no les pueda ofrecer una elevada probabilidad de curarse, particularmente si este incluye IFN; b) no es infrecuente que se trate de pacientes con comorbilidades derivadas de su edad: diabetes mellitus tipo 2, depresión, hipotiroidismo, hipertensión arterial, dislipemia; c) la toma de medicaciones relacionadas con estas comorbilidades hace más complejo el tratamiento con inhibidores de la proteasa, dadas las interacciones frecuentes de estos fármacos al ser sustratos e inhibidores del sistema citocromo CYP4A; d) la hepatitis C suele estar en fase avanzada (F3 e incluso F4) y, por tanto, las posibilidades de curación son significativamente inferiores en este colectivo de NR.

No obstante, también hay aspectos que deben considerarse como favorecedores de la indicación: a) para algunos pacientes, el

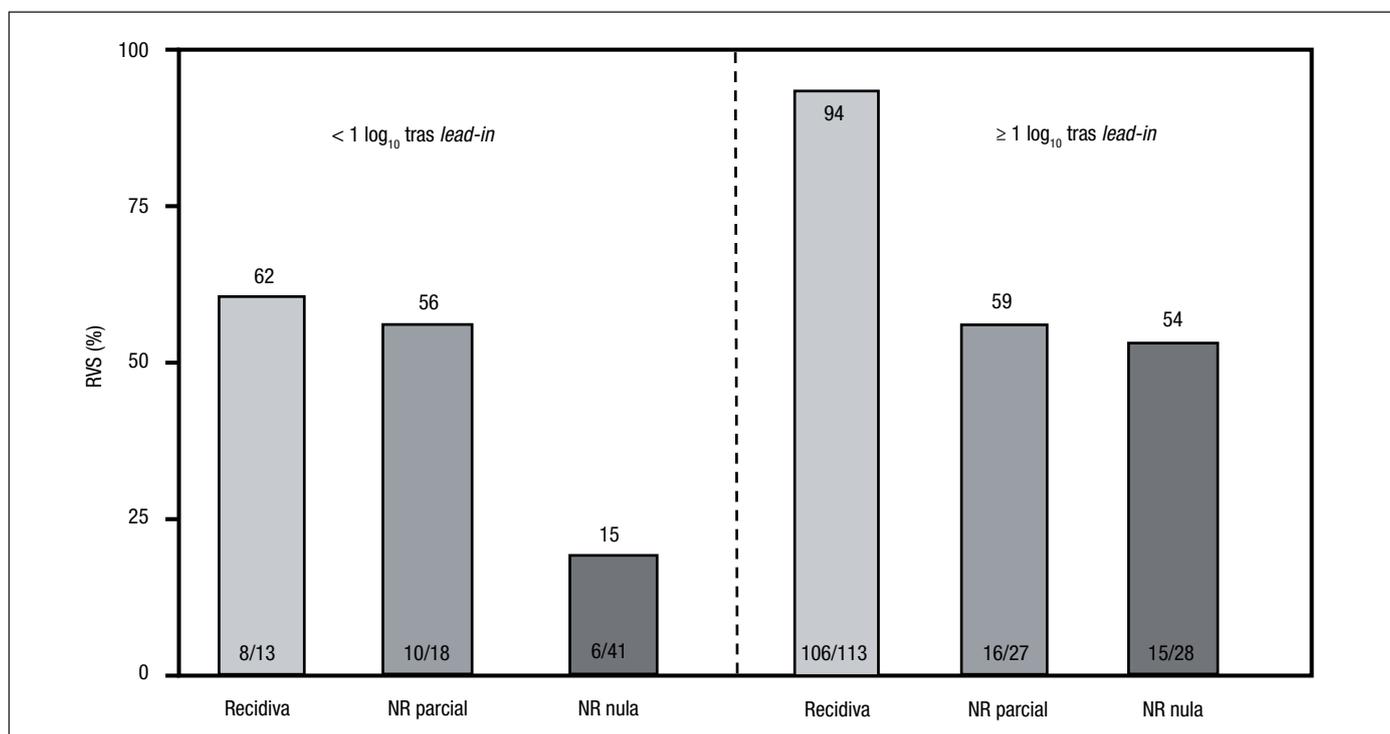


Figura 3. Eficacia (respuesta viral sostenida [RVS]) del retratamiento con telaprevir según la disminución de la carga viral en el grupo tratado con *lead-in* (REALIZE)¹⁰. NR: no respondedores.

tratamiento triple puede ser la última oportunidad para curar la infección crónica (edad, enfermedad avanzada); b) la utilización de una fase de *lead-in* se ha demostrado útil para seleccionar a los pacientes con una mayor probabilidad de respuesta; c) las reglas de parada facilitan mucho la interrupción del tratamiento en los pacientes sin probabilidad de respuesta y, por tanto, no será necesario alargar el tratamiento de forma innecesaria.

Los datos sobre la eficacia del tratamiento triple en pacientes “*null responders*” derivan fundamentalmente del estudio de registro fase III REALIZE¹⁰. El grupo de pacientes NRn representó el 28% de los pacientes del estudio (n = 184); la definición de respuesta nula fue un descenso en la carga viral de menos de 2 \log_{10} tras 12 semanas de tratamiento con Peg-IFN y RBV. La eficacia global del tratamiento en pacientes *null responders* fue del 29, 33 y 5%, respectivamente (fig. 2). Ello indica que no hubo diferencias entre los 2 primeros grupos en cuanto a eficacia, pero que obviamente las ramas que incluían telaprevir obtenían una respuesta sostenida significativamente superior a la rama control. A pesar de estas claras diferencias, la tasa de respuesta es claramente inferior en el grupo de pacientes *null responders* que en *relapsers* o respondedores parciales (v. anteriormente).

Un aspecto muy interesante del ensayo es la inclusión de una rama de tratamiento triple precedida por una fase de *lead-in* con Peg-IFN y RBV. Esta fase permitió evaluar la cinética viral temprana en los pacientes y evaluar su utilidad para la toma de decisiones terapéuticas. A pesar de la buena correlación existente entre el descenso $> 1 \log_{10}$ en la carga viral en la semana 4 y de $> 2 \log_{10}$ en la semana 12, es interesante remarcar que entre los pacientes *null responders* incluidos en la rama de *lead-in* del ensayo, el 41% presentó una reducción $> 1 \log_{10}$ en la semana 4. Entre estos pacientes, más de la mitad (en concreto el 54%) obtuvo una RVS. Por el contrario, entre el 59% de pacientes de la rama de *lead-in* que no obtuvieron una bajada de carga viral $> 1 \log_{10}$ en la semana 4, solo el 15% alcanzó una RVS (fig. 3).

De los datos anteriores se deriva que, aunque no es necesario (por ficha técnica) realizar una fase de 4 semanas de *lead-in* en el tratamiento triple utilizando telaprevir, esta es útil para discriminar a los pacientes con muy bajas probabilidades de respuesta si se

añade telaprevir al esquema terapéutico. Es importante remarcar que la ausencia de reducción de la carga viral en la semana 4 no es ninguna regla de parada, sino que es un dato muy orientativo (tanto para el profesional que trata al paciente como para este último) para predecir la probabilidad de respuesta.

Si se decide iniciar el tratamiento con una fase de *lead-in* en *null responders*, es evidente que en los pacientes con una buena respuesta inicial (reducción de la carga viral $> 1 \log_{10}$ en la semana 4) es importante continuar el tratamiento añadiendo telaprevir, mientras que en los pacientes que no obtienen este descenso habrá que valorar muy cuidadosamente aspectos como la tolerancia, la motivación del paciente y otras variables que podrían influir en el resultado final (estadio de fibrosis, comorbilidades, etc.). A pesar de esta dicotomía es interesante remarcar que tras los análisis post-hoc del estudio REALIZE, se observó que hay una gradación entre la probabilidad de RVS y el descenso de carga viral en la fase de *lead-in*: no es lo mismo obtener una reducción de 0,5 \log_{10} que de 1 \log_{10} o 2 \log_{10} (la posibilidad de curación va aumentando en función de la respuesta inicial).

Aunque el número de pacientes NRn para realizar subanálisis de variables predictivas de respuesta es pequeño, merece la pena detenerse para analizar algunos aspectos interesantes. En el estudio REALIZE, la proporción de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis fue importante (el 22 y el 25%, respectivamente). Aunque la respuesta en los pacientes con fibrosis avanzada no pareció ser diferente comparada con la de los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve, solo 7 (15%) de los 50 pacientes cirróticos *null responders* obtuvieron una RVS (fig. 4). No se observaron diferencias significativas entre los diferentes genotipos de la IL28B y la respuesta final, aunque, como era esperable, dentro del grupo de pacientes *null responders* había pocos pacientes con IL28B CC. En cuanto al genotipo viral, hubo una tendencia a una menor RVS en pacientes infectados por genotipo 1a (27%) en comparación con 1b (37%), pero estas diferencias no alcanzaban significación estadística. Finalmente, es interesante remarcar la mejor respuesta en pacientes con valores elevados de lipoproteínas de baja intensidad basales.

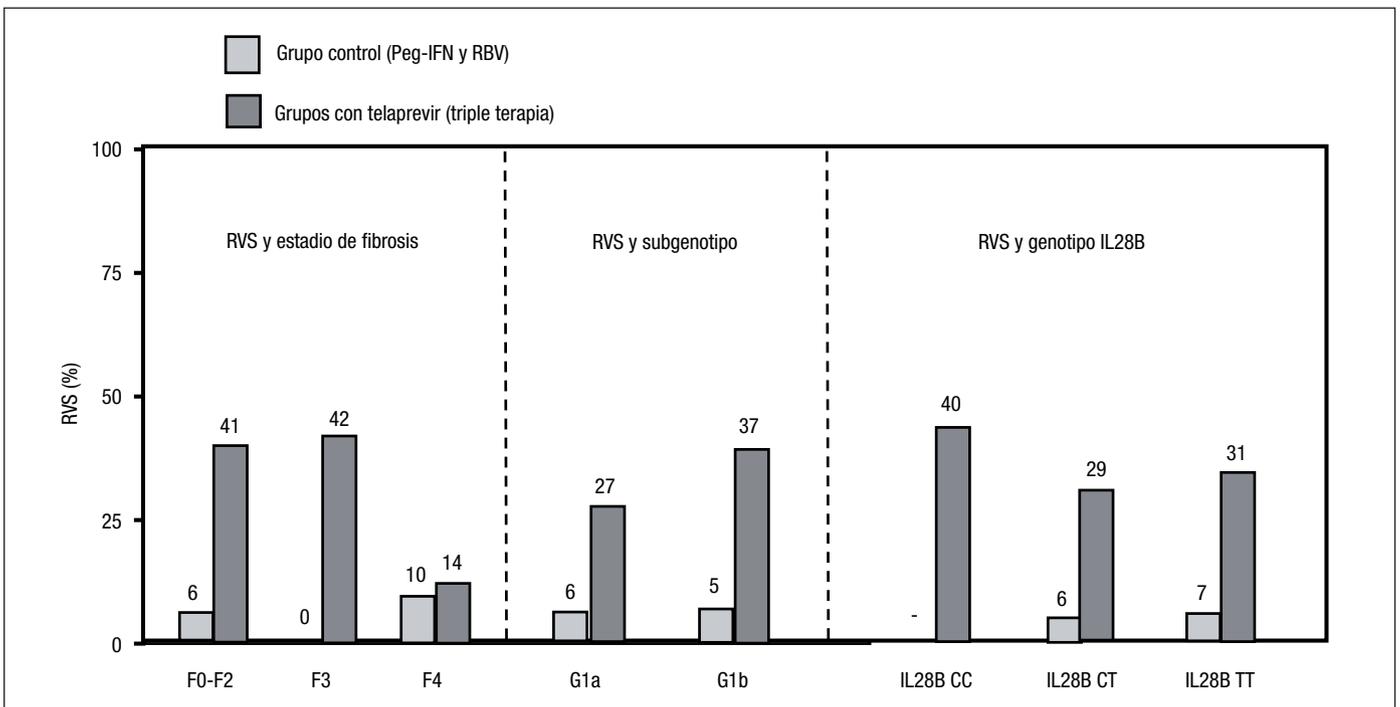


Figura 4. Eficacia (respuesta viral sostenida [RVS]) del retratamiento con telaprevir de pacientes no respondedores (NR) nulos según el estadio de fibrosis (F), subtipo del genotipo 1 y genotipo del polimorfismo IL28B (REALIZE)¹⁰. G: genotipo; Peg-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina.

En cuanto a la cinética viral, la variable que mejor predijo la RVS en estos pacientes fue la RVR, de tal manera que en el 67% de los pacientes que alcanzaron negativización del ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento triple curó la infección.

Un aspecto interesante del estudio REALIZE fue el análisis de la aparición de variantes del VHC resistentes al telaprevir. Como era de esperar, ello ocurrió de forma más frecuente en pacientes *null responders*: fue en este grupo donde se produjeron más fallos en la respuesta al tratamiento. La detección de variantes resistentes fue de alrededor del 50% en pacientes *null responders* (independientemente de si realizaron o no fase de *lead in*), frente al 25% en respondedores parciales y al 5% en *relapsers*. Lo que estos datos indican es que la falta de respuesta previa a IFN y RBV facilita enormemente la selección de variantes resistentes, que en ausencia de un efecto inhibitor del IFN van a convertirse en mayoritarias y provocar un fallo del tratamiento triple. Hay que recordar que tanto telaprevir como boceprevir son fármacos con una barrera genética baja. Afortunadamente, estas variables vuelven a valores basales (prácticamente indetectables por análisis poblacional o por clonación) una vez han transcurrido unas semanas o meses de interrumpido el tratamiento.

Finalmente, nos parece interesante destacar los resultados preliminares del estudio europeo de acceso expandido al telaprevir, que ha incluido 1.900 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis. Se han presentado recientemente, en forma de resumen¹³, datos de los primeros 619 pacientes que han completado las primeras 12 semanas de tratamiento con telaprevir, Peg-IFN y RBV. De ellos, 171 eran RECID, 94 NRp y 176 NRn. Las tasas de RVR y RV precoz completa (ARN-VHC negativo en semana 12) han sido, respectivamente, del 63% y el 85% en RECID, del 52% y el 77% en NRp, y del 41% y el 68% en NRn. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con efectos secundarios del tratamiento es muy elevado, alcanzando el 58% en el caso de la anemia (grado $\frac{3}{4}$ en el 31%) y el 41% en el caso de exantema cutáneo (4% grado $\frac{3}{4}$).

Los resultados finales de este estudio aportarán muchos datos necesarios para el manejo y tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Conflicto de intereses

El Dr. Xavier Fornas ha recibido becas de MSD y Roche. Ha realizado trabajo de asesoría para MSD, Janssen y Gilead.

El Dr. Ricard Solà declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999;6:35-47.
- Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc).* 2002;119:90-5.
- Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:20-5.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
- Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology.* 2009;136:1618-28.
- Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:528-40.
- Solà R, Diago M, Crespo J, Dalmau B, Morillas RM, Suárez D, et al. Utility of agora criteria in the decision to re-treat patients with Hepatitis C and failure of previous treatment with peg-IFN and RBV. *AASLD.* 2012; abstract 974.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365:1014-24.
- Colombo M, Fernández I, Abdurakhamanov D, Ferreira PA, Strasser S, Urbanek P, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The International Telaprevir Access Program. *EASL 2012 LB.*